

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/105808 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/20, 9/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06314

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Juni 2003 (16.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 27 077.5 17. Juni 2002 (17.06.2002) DE  
102 50 083.5 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstr. 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTHOLOMÄUS,  
Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080  
Aachen (DE). KUGELMANN, Heinrich [DE/DE];  
Blücherplatz 7, 52068 Aachen (DE).

(74) Anwälte: KUTZENBERGER, Helga usw.; Kutzenberger  
& Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ABUSE-PROTECTED ADMINISTRATION FORM

(54) Bezeichnung: GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTE DARREICHUNGSFORM

(57) Abstract: The invention relates to a solid administration form, protected from parenteral abuse and containing at least one viscosity-increasing agent in addition to one or more active substances that have parenteral abuse potential. Said agent forms, when a necessary minimum amount of an aqueous liquid is added, on the basis of an extract obtained from the administration form, a preferably injectable gel that remains visually distinct when introduced into another quantity of an aqueous liquid.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen parenteralen Missbrauch gesicherte, feste Darreichungsform, enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential wenigstens ein viskositäts erhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Ex-  
trakt ein vorzugsweise nadelgängig Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

WO 03/105808 A1

**Gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine feste Darreichungsform mit verminderten parenteralen Mißbrauch enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein solches viskositätserhöhendes Mittel in solchen Mengen, dass bei einer mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit Extraktion ein vorzugsweise noch nadelgängiges Gel gebildet wird, welches aber selbst beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen. So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, führen üblicherweise selbst bei einer oralen-mißbräuchlich-hohen-Menge nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich einen raschen Kick, da die Wirkstoffe im Blut nur langsam anfluten. Um dennoch den gewünschten Effekt zu erzielen und den Mißbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen vom Mißbraucher zerkleinert, z. B. gemörsert, und der Wirkstoff aus dem durch Zerkleinerung der Darreichungsform erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit, vorzugsweise in notwendigen Mindestmengen, extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Wegen dieser parenteralen Verabreichung werden nur möglichst geringe Mengen einer wäßrigen Flüssigkeit zur Extraktion eingesetzt, insbesondere um eine möglichst kleines Injektionsvolumen mit Wirkstoff zur Verfügung zu haben, das zu dem gewünschten raschen Kick führt. Damit kommt es bei der parenteralen Verabreichung gegenüber der oralen Applikation weiter eher zu einem beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis.

Zur Verhinderung dieser Form des Mißbrauchs wurde in der US 4,070,494 vorgeschlagen, der Extraktion eines Wirkstoffes aus einer Darreichungsform durch Zusatz eines quellbaren Mittels vorzubeugen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser auf und bewirkt, dass nur eine geringe Menge an Wirkstoff-haltiger, vom Mißbraucher parenteral applizierbare Flüssigkeit erhalten wird. Der gequollene Hauptteil der Darreichungsform ist nicht applizierbar.

Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die jeweils den Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und einen oder mehrere Gelbildner in verschiedenen Schichten aufweist.

Gemäß diesen Lehren des Standes der Technik werden die viskositätserhöhenden Mittel in solchen Mengen zugesetzt, dass das entsprechende Gel mit Hilfe von üblichen Injektionsnadeln nicht verabreicht werden kann.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, eine Darreichungsform mit zumindest verminderten Mißbrauchspotential für Wirkstoffe mit einem solchen Potential zur Verfügung zu stellen, die einen vorzugsweise noch möglichen parenteralen, insbesondere intravenösen Mißbrauch der Wirkstoffe, verhindert wird.

Diese Aufgabe wurde durch Bereitstellung der erfindungsgemäßen, festen Darreichungsform mit zumindest verminderten parenteralen Mißbrauchspotential gelöst, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel in solchen Menge aufweist, dass in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein vorzugsweise noch nadelgängiges Gel gebildet wird, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit durch Extraktion aus der Darreichungsform gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen mit einer Injektionsnadel mit einem Durchmesser von 0,9 mm, in eine weitere Menge wäßriger

Flüssigkeit von 37 °C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 min.

Die Viskositätserhöhung des Extrakts mit Hilfe ausgewähltem viskositätserhöhenden Mittel führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit zwar erschwert wird, aber noch möglich ist. Des weiteren führt sie dazu, dass der erhaltene Extrakt bzw. das Gel beim Einbringen bei 37°C in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit, z. B. auch durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist.

Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Extraktes würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren Embolien bis hin zum Tod des Mißbrauchers führen.

Unter Nadelgängigkeit des mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise Wasser, aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform gewonnene Extrakt bzw. Gel wird im Sinne der vorliegenden Erfindung verstanden, dass das so gebildete Gel durch eine Injektionsnadel mit einem Durchmesser von 2 mm, vorzugsweise 1,5 mm, besonders bevorzugt 0,6 mm, noch aufgezogen werden kann und auch daraus wieder gespritzt werden kann. Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann, ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu deren Herstellung, an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate, in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch für die Verabreichung von mehreren Wirkstoffen. Vorzugsweise wird sie zur Verabreichung eines Wirkstoffs eingesetzt.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

Ganz besonders eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs eines Opiates, Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)- $\alpha$ -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ [(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbamat (Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3 $\beta$ -benzoyloxy-2 $\beta$ (1 $\alpha$ *H*,5 $\alpha$ *H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophran, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-

phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 $\alpha$ -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 $\square$ -Epoxy-17-methyl-3,6 $\alpha$ -morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 $\square$ -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\square$ -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11*b*-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12*b*-dihydro-2,8-dimethyl-12*b*-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- $\alpha$ -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-

propyltrimethylendicarbammat (Meprobumat), Meptazinol, Metazocin, Methylnormin, N, $\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), ( $\pm$ )-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 $\alpha$ -diol (Morphin), Myrophin, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*,*d*]pyran-9(6 $\alpha$ *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam),  $\alpha$ -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanyl), 5-*sec*-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure

(Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol sowie für entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate.

Die Verbindungen (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol und (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, deren physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind beispielsweise aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Zur Überprüfung, ob ein viskositätserhöhendes Mittel zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird dieses zunächst in einer entsprechenden Darreichungsform in solchen Mengen formuliert, dass keine nennenswerte ( $\pm 5\%$ ) Beeinflussung der Wirkstoff-Freisetzung gegenüber einer Darreichungsform ohne viskositätserhöhendes Mittel. Die entsprechende Darreichungsform wird außerdem zerkleinert, vorzugsweise gemörsert, und mit 10 ml Wasser bei 25 °C extrahiert. Bildet sich weiterhin hierbei ein Gel, welches den vobenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserhöhende Mittel zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform.

Vorzugsweise kommen eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-%



Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pectine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C\*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthane wie Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind Beispiele für Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind.

Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 1-10 Gew.-% der viskositätserhöhenden Mittel bezogen auf die Gesamtformulierung, ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

Die viskositätserhöhenden Mittel liegen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von  $\geq 5$  mg, besonders bevorzugt  $\geq 10$  mg pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit vor.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen solche viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die neben den vorstehend genannten Bedingungen auch bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wäßriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Mißbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

Der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential und die viskositätserhöhenden Mittel sowie ggf. physiologisch verträgliche Hilfsstoffe können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden zu der erfindungsgemäßen

Darreichungsform formuliert werden. Entsprechende Methoden zur Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Überraschenderweise ist es durch die erfinderische Auswahl der viskositätserhöhenden Mittel möglich, die Wirkstoffe und die viskositätserhöhenden Mittel ohne räumliche Trennung voneinander in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu kombinieren, ohne dass die Freisetzung des Wirkstoffs bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform gegenüber einer entsprechenden Darreichungsform, die das viskositätserhöhende Mittel nicht aufweist, beeinträchtigt wird.

Selbstverständlich ist es aber auch möglich, die viskositätserhöhenden Mittel und die Wirkstoffe in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der Darreichungsform zu kombinieren.

Die erfindungsgemäßen, festen, gegen parenteralen Mißbrauch geschützten Darreichungsformen eignen sich bevorzugt zur oralen oder rektalen Applikation, besonders bevorzugt zur oralen Applikation.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur rektalen Applikation vorgesehen ist, liegt sie bevorzugt in Form eines Suppositoriums vor.

Ist die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen, liegt sie vorzugsweise in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor.

Orale osmotische therapeutische Systeme sowie geeignete Materialien und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337. Die entsprechenden

Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Das entsprechende orale osmotische therapeutische System kann bevorzugt als Ein- oder Zweikammersystem, jeweils mit einschichtigem oder mehrschichtigem Aufbau vorliegen. Vorzugsweise besteht die Push-Schicht in diesen Systemen, d.h. die Schicht, die durch ihr Quellen den osmotischen Druck erzeugt, durch den die darüber liegende Schicht aus dem System herausgedrückt wird, zumindest teilweise aus den erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden viskositätserhöhenden Mitteln.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die oral applizierbare, erfindungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form enthaltend jeweils die Gesamtmischung aus Wirkstoff und viskositätserhöhendem Mittel, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, vorzugsweise in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vor. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsform kann vorzugsweise auch einen oder mehrere Wirkstoffe, abgemischt mit dem viskositätserhöhenden Mittel, zumindest teilweise in retardierter Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge.

Bevorzugt kann die retardierte Freisetzung des Wirkstoffes auch durch die gezielte Auswahl eines oder mehrerer der vorstehend genannten viskositätserhöhenden Mittel in geeigneten Mengen als Matrixmaterial erreicht werden. Das für die jeweils gewünschte Freisetzung des Wirkstoffes geeignete Mittel und dessen Menge kann der Fachmann durch einfache Vorversuche ermitteln, wobei selbstverständlich darauf zu achten ist, dass es beim Versuch des Mißbrauchs der resultierenden Darreichungsform, wie vorstehend beschrieben, zu einer Gelbildung kommt.

In jedem Fall ist darauf zu achten, dass die retardierenden Hilfsstoffe, ebenso wie weitere, ggf. vorhandene Hilfsstoffe nicht mit der Gelbildung interferieren oder die Stabilität des gebildeten Gels beeinträchtigen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

Durch diesen Überzug wird erreicht, dass die erfindungsgemäße Darreichungsform bei bestimmungsgemäßer Applikation den Magen trakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darm trakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann an sich bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform den Wirkstoff neben seiner retardierten Form auch in seiner unretardierten Form. Durch Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff lässt sich eine hohe Initialdosis zur schnellen Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung aus der retardierten Form verhindert dann ein rasches Abklingen der Wirkung.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

**Beispiele:****Beispiel 1**

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Shinetsu), 100.000 mPa's	70 mg
Xanthan, NF	10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 1000 Tabletten in folgender Weise hergestellt:  
 Alle Bestandteile wurden eingewogen und auf einer Siebmaschine Quadro Comil U10 unter Verwendung einer Siebgröße von 0,813 mm gesiebt, in einem Containermischer (Bohle LM 40) 15 min  $\pm$  15 s bei einer Drehzahl von  $20 \pm 1$  U/min gemischt und auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse zu drageegewölbten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wölbungsradius von 8 mm und einem mittleren Tablettengewicht von 310 mg gepreßt.

Die Freisetzung in vitro wurde bestimmt unter Anwendung der Ph. Eur. Paddle Method bei 75 U/min in 900 ml Puffer pH 6,8 nach Ph. Eur. bei 37 °C und mit UV-spektrometrischem Nachweis und ist in folgender Tabelle nebst eines Vergleiches mit einer entsprechenden Tablette mit 80 mg Hydroxypropylmethylcellulose ("HPMC") ohne Xanthan-Zusatz wiedergegeben.

<b>Zeit [min]</b>	<b>Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] aus Tabletten gemäß Beispiel 1 (70 mg HPMC +10 mg Xanthan(</b>	<b>Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%] aus Tabletten mit 80 mg HPMC (ohne Xanthan)</b>
0	0	0
30	19	18
240	62	59
480	83	80
600	88	87
720	93	93

Eine der Xanthan-haltigen Tabletten wurde gemörsert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das gebildete Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wird in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar blieben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren könnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar bleiben. Bei Injektion eines derartigen Extraktes in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

**Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel wegen sehr schlechter Nadelgängigkeit ?)**

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg	12 % ?
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa's	40 mg	
Xanthan, NF	40 mg	
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg	
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	
Magnesiumstearat	3 mg	
Gesamtmenge	310 mg	

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt und bezüglich ihrer Freisetzung untersucht.

Zeit [min]	Freigesetzte Gesamtmenge des Wirkstoffs [%]
0	0
30	19
240	61
480	81
600	87
720	91

Eine der Tabletten wurde gemörstert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 war; mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser

aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar wurden, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Geles in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

### Beispiel 3

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg
Xanthan, NF	80 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Gesamtmenge	310 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

Eine dieser Tabletten wurden gemörstert und mit 10 ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension, deren Viskosität höher als in Beispiel 1 und und Luftblasen eingeschlossen hatte. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das Gel in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich erkennbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel ersichtlich waren, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden; wobei Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Geles in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

### Beispiele 4-7



Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	4	5	6	7
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol-Hydrochlorid	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 100.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 100.000 mPa's	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)	10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)		10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)			10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)				10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Gesamtmenge	320 mg	320 mg	320 mg	320 mg

wurden wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt.

Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörsert und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich sichtbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar blieben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die

Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Gels in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

### Beispiele 8-13

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Beispiel	8	9	10	11	12	13
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 90 SH 15.000 von Fa. Fa. Shinetsu), 15.000 mPa's	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Xanthan, NF	10 mg	30 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)			10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)				10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)					10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)						10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg	123 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Magnesiumstearat	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörsert und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das in eine Spritze

mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich sichtbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar bleiben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Gels in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

**Beispiele 14-18**

Kapseln mit folgender Zusammensetzung der einfachen Pulvermischung pro Kapsel (Kapselgröße 4)

<b>Beispiel</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
Morphinsulfat Pentahydrat	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Xanthan, NF	10 mg				
Carboxymethylcellulose (Tylose C300)		10 mg			
Carboxymethylcellulose (Tylose C600)			10 mg		
Hydroxyethylcellulose (Tylose H300)				10 mg	
Hydroxyethylcellulose (Tylose H4000)					10 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102 von Fa. FA. FMC)	68 mg	68 mg	68 mg	68 mg	68 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Magnesiumstearat	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg

Jeweils eine dieser Tabletten wurde gemörst und mit 10ml Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine viskose, trübe Suspension mit eingeschlossenen Luftblasen. Nach Absetzen der groben, festen Bestandteile der Suspension wurde das in eine Spritze mit einer Nadel mit 0,9 mm Durchmesser aufgezogen. Das aufgezogene Gel wurde in 37° C warmes Wasser gespritzt, wobei deutlich sichtbare Fäden mit dem Durchmesser der Nadel erkennbar blieben, die sich nicht mit dem Wasser mischten. Unter Rühren konnten die Fäden zwar geteilt, aber nicht gelöst werden, wobei die Bruchstücke der Fäden mit dem bloßen Auge erkennbar blieben. Bei Injektion eines derartigen Gels in Blutgefäße käme es zu Verstopfungen in den Gefäßen.

**Patentansprüche:**

1. Gegen parenteralen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential wenigstens ein solches viskositätserhöhendes Mittel in solchen Mengen aufweist, dass das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wäßrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnene Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wäßrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das gewonnene Gel noch nadelgänglich ist.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein pharmazeutischer Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Tranquillantien, vorzugsweise Benzodiazepinen, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln ist.
4. Darreichungsform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Opiat, Opioid, Tranquillanz oder ein weiteres Betäubungsmittel ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)- $\alpha$ -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ [(*S*)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbammat

(Camazepam), (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-*N*-methyl-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11*b*-(2chlorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3β-benzoyloxy-2β(1α*H*,5α*H*)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6α-ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbitol), Cyclorphan, Cyrenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5α-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6α-morphinanol (Dihydrocodein), 4,5□-Epoxy-17-methyl-3,6α-morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4 benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5□-Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6□-ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5α-Epoxy-7α-(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α-Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α-Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11*b*-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-

6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12*b*-dihydro-2,8-dimethyl-12*b*-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphin, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4] benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- $\alpha$ -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, *N*, $\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), ( $\pm$ )-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-chinazolinon (Methaqualon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 $\alpha$ -diol (Morphin), Myrophin, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo[*b*, *d*]pyran-9(6 $\alpha$ *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11*b*-tetrahydro-2-methyl-11*b*-

phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam),  $\alpha$ -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanyl), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanyl), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol sowie jeweils entsprechende stereoisomere Verbindungen und jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

5. Darreichungsform gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Stimulanz aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologischen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein oder mehrere viskositätserhöhende ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus mikrokristalliner Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel<sup>®</sup> RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tylose C300 P<sup>®</sup>), Polyacrylsäure (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), Citrus-Pectin (Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C\*Gel 04201<sup>®</sup>), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), Guarkernmehl (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), Iota-Carrageen (Frimulsion D021<sup>®</sup>), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), Galaktomannan (Meyproгат 150<sup>®</sup>), Tarakernmehl (Polygum 43/1<sup>®</sup>), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), Apfelpektin, Pektin aus Zitronenschale, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 180<sup>®</sup>) aufweist.
7. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie die viskositätserhöhenden Mittel in einer Menge von  $\geq 5$  mg pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit aufweist.
8. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur oralen Applikation.
9. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vorliegt.
10. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, vorzugsweise in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vorliegt.

11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form aufweist.
12. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen magensaftresistenten Überzug aufweist.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06314

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER FRIEDRICH ET AL) 24 January 1978 (1978-01-24) cited in the application column 6, line 57 - line 68 column 7, line 26 - line 38 column 8, line 1 - line 44 column 9, line 38 - column 10, line 5	1-12
X	WO 95 20947 A (RHONE-POULENC RORER LTD; BASTIN RICHARD JAMES (GB); LITHGOW BRUCE) 10 August 1995 (1995-08-10) cited in the application page 1, line 3 - line 7 page 3, line 9 - line 17 page 6, line 11 - line 19 page 10; example 3 page 12; example 5	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

**\* Special categories of cited documents:**

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2003

Date of mailing of the international search report

10/10/2003

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGEKRAUT, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06314

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 980 766 A (SHAW IRVING F ET AL) 14 September 1976 (1976-09-14) column 6; example 2 ---	1-12
P,X	WO 03 013476 A (EURO CELTIQUE SA ;WRIGHT CURTIS (US); COLUCCI ROBERT (US); SACKLER) 20 February 2003 (2003-02-20) page 2, paragraph 2 page 17, line 1 -page 19, paragraph 1 page 40; example 1 page 43; example 3 -----	1-4,6-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

EP03/06314

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

**SEE FURTHER INFORMATION SHEET PCT/ISA 210 X**

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

## Continuation of Box I, 2

The current claims 1-11 relate to a product characterized by a desirable characteristic or property, namely a solid form of administration which has been made safe with respect to parenteral misuse and, in addition to one or more active substances, contains a viscosity-increasing agent in amounts such that a gel forms in an extract obtained from the form of administration using a requisite minimum amount of an aqueous liquid, said gel, when introduced into a further amount of an aqueous liquid, remaining visually distinguishable.

Therefore the claims encompass all products that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) only for a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product by the desired result in each case. This lack of clarity is also such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the products containing a combination of the active substances in claim 4 with the viscosity-increasing substances from claim 6 and the principle of rendering the product safe against parenteral misuse.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06314

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4070494	A	24-01-1978	DE 2530563 A1	27-01-1977
			BE 843865 A1	07-01-1977
			CA 1064397 A1	16-10-1979
			FR 2361914 A1	17-03-1978
			GB 1517480 A	12-07-1978
			JP 52010415 A	26-01-1977
WO 9520947	A	10-08-1995	AT 177630 T	15-04-1999
			AU 696005 B2	27-08-1998
			AU 1461695 A	21-08-1995
			CZ 9602260 A3	15-01-1997
			DE 69508385 D1	22-04-1999
			DE 69508385 T2	26-08-1999
			DK 742711 T3	11-10-1999
			EP 0742711 A1	20-11-1996
			ES 2132626 T3	16-08-1999
			FI 963025 A	31-07-1996
			WO 9520947 A1	10-08-1995
			GR 3029734 T3	30-06-1999
			HU 74903 A2	28-03-1997
			IL 112501 A	13-08-2000
			JP 9508410 T	26-08-1997
			NO 963202 A	30-09-1996
			NZ 278643 A	19-12-1997
			PL 315709 A1	25-11-1996
			US 6309668 B1	30-10-2001
			ZA 9500800 A	01-08-1996
US 3980766	A	14-09-1976	US 3885027 A	20-05-1975
WO 03013476	A	20-02-2003	WO 03013476 A1	20-02-2003
			US 2003064099 A1	03-04-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06314

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/20 A61K9/48

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER FRIEDRICH ET AL) 24. Januar 1978 (1978-01-24) in der Anmeldung erwähnt Spalte 6, Zeile 57 - Zeile 68 Spalte 7, Zeile 26 - Zeile 38 Spalte 8, Zeile 1 - Zeile 44 Spalte 9, Zeile 38 - Spalte 10, Zeile 5	1-12
X	WO 95 20947 A (RHONE-POULENC RORER LTD; BASTIN RICHARD JAMES (GB); LITHGOW BRUCE) 10. August 1995 (1995-08-10) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3 - Zeile 7 Seite 3, Zeile 9 - Zeile 17 Seite 6, Zeile 11 - Zeile 19 Seite 10; Beispiel 3 Seite 12; Beispiel 5	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/10/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Befullmäktigter Bediensteter

VON EGGELKRAUT, S



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06314

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 980 766 A (SHAW IRVING F ET AL) 14. September 1976 (1976-09-14) Spalte 6; Beispiel 2 ---	1-12
P,X	WO 03 013476 A (EURO CELTIQUE SA ;WRIGHT CURTIS (US); COLUCCI ROBERT (US); SACKLER) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Seite 2, Absatz 2 Seite 17, Zeile 1 -Seite 19, Absatz 1 Seite 40; Beispiel 1 Seite 43; Beispiel 3 -----	1-4,6-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/06314

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. -  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. -  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. -
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-11 beziehen sich auf ein Produkt charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich eine gegen parenteralen Missbrauch gesicherte, feste Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen ein viskositätserhöhendes Mittel in solchen Mengen aufweist, dass das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnene Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte enthaltend eine Kombination der Wirkstoffe in Anspruch 4 mit den viskositätserhöhenden Stoffen aus Anspruch 6 und das genannte Prinzip einer Sicherung gegen parenteralen Missbrauch.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06314

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4070494 A	24-01-1978	DE 2530563 A1	27-01-1977
		BE 843865 A1	07-01-1977
		CA 1064397 A1	16-10-1979
		FR 2361914 A1	17-03-1978
		GB 1517480 A	12-07-1978
		JP 52010415 A	26-01-1977
WO 9520947 A	10-08-1995	AT 177630 T	15-04-1999
		AU 696005 B2	27-08-1998
		AU 1461695 A	21-08-1995
		CZ 9602260 A3	15-01-1997
		DE 69508385 D1	22-04-1999
		DE 69508385 T2	26-08-1999
		DK 742711 T3	11-10-1999
		EP 0742711 A1	20-11-1996
		ES 2132626 T3	16-08-1999
		FI 963025 A	31-07-1996
		WO 9520947 A1	10-08-1995
		GR 3029734 T3	30-06-1999
		HU 74903 A2	28-03-1997
		IL 112501 A	13-08-2000
		JP 9508410 T	26-08-1997
		NO 963202 A	30-09-1996
		NZ 278643 A	19-12-1997
		PL 315709 A1	25-11-1996
		US 6309668 B1	30-10-2001
		ZA 9500800 A	01-08-1996
US 3980766 A	14-09-1976	US 3885027 A	20-05-1975
WO 03013476 A	20-02-2003	WO 03013476 A1	20-02-2003
		US 2003064099 A1	03-04-2003